



دانشگاه علوم پزشکی و
خدمات بهداشتی - درمانی تهران



مرکز تحقیقات ایمنولوژی،
آسم و آلرژی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

راهنمای تشخیص، درمان و پیشگیری از آنژیوادم ارثی (Hereditary Angioedema)

(ویژه‌ی گروه‌های پزشکی و پیراپزشکی)



بسمه تعالی

طی سال‌ها تجربه مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی در خدمات دهی به بیماران ارجاع شده از سراسر کشور به این مرکز، بیماری آنژیوادم را یکی از موارد شایع و حتی پرخطر ارجاع یافتیم، بنابراین بانک اطلاعاتی بیماران آنژیوادم ارثی (Iranian Hereditary Angioedema Registry)، در سال ۲۰۰۶ در این مرکز تشکیل شده و از آن زمان تا کنون اقدام به ثبت و بررسی بیماران آنژیوادم نموده است.

با توجه به اهمیت این بیماری در کشور ما و عدم شناخت کافی بیماران و کادر درمان در این حیطه، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی اقدام به تهیه و انتشار مطالب آموزشی برای راهنمایی پزشکان، کادر درمانی، بیماران و خانواده‌های آن‌ها به شرح ذیل نموده است:

۱) کارت شناسایی ویژه بیماران آنژیوادم ارثی (حاوی اطلاعات شناسایی بیماران و اطلاعات علمی پیرامون درمان و کنترل بیماری)

۲) بروشور آموزشی ویژه بیماران

۳) کتابچه راهنمای بیماری ویژه پزشکان و کادر درمانی براساس منابع جدید علمی

لازم به ذکر است نظرات ارزشمند شما در خصوص این مطالب، سبب ارتقای آن‌ها و موجب قدردانی خواهد بود.

راهنمای تشخیص، درمان و پیشگیری آنژیوادم ارثی (HAE)

تعریف:

هرگونه تورم موضعی رادر پوست، مخاط و یا بافت‌های زیرجلدی که با بدون کهیر ممکن است باشد، آنژیوادم می‌گویند. به‌طور کلی بیماری آنژیوادم به انواع زیر تقسیم‌بندی می‌شود:



۱) آنژیوادم ارثی (کمبود وراثتی پروتئین C1-INH)

۲) آنژیوادم اکتسابی (کمبود اکتسابی پروتئین C1-INH ناشی از برخی بیماری‌ها)

۳) آنژیوادم آلرژیک (به واسطه مدیاتور ماست سل‌ها)

۴) آنژیوادم ناشی از مصرف برخی داروها

آنژیوادم ارثی به‌صورت ادم راجعه غیرگوده گذار، بدون خارش و بدون همراهی کهیر بروز می‌کند. این ادم ناشی از افزایش نفوذپذیری عروق مویرگی زیرپوستی و زیرمخاطی است و نواحی مختلفی از قبیل اندام‌ها، دور چشم، لب‌ها، حنجره، جدار روده و ناحیه تناسلی را درگیر می‌کند.

آنژیودام ارثی براساس یافته‌های آزمایشگاهی به سه نوع تقسیم می‌شود:

A- آنژیودام ارثی نوع اول: ۸۵-۸۰٪ موارد، به علت کاهش تولید فاکتور پروتئینی C1-INH می‌باشد.
(HAE Type I)

B- آنژیودام ارثی نوع دوم: ۱۵٪ موارد، به علت کاهش عملکرد فاکتور C1-INH می‌باشد.
(HAE Type II)

C- آنژیودام ارثی نوع سوم: در این مورد، میزان و عملکرد C1-INH طبیعی بوده و بیماری ناشی از بیان ناقص ژن فاکتور ۱۲ انعقادی و افزایش تولید برادی کینین می‌باشد.
آنژیودام ارثی نوع سوم به نوع "وابسته به استروژن" معروف است که با مصرف داروهای حاوی استروژن علائم بیمار افزایش می‌یابد.

آزمون‌های آزمایشگاهی تشخیصی جهت این بیماری: (جدول ۴ و الگوریتم پیوست، صفحه ۱۴)

- در اکثر مبتلایان به آنژیودام ارثی، سطح C4 در خون کاهش یافته و لازم است میزان آن اندازه‌گیری شود.
- علاوه بر سنجش سطح C4 در خون، جهت تعیین نوع آنژیودام ارثی اندازه‌گیری سطح کمی C1-INH (C1-INHQ) و اندازه‌گیری میزان عملکرد پروتئین فوق، C1-INH کیفی (C1-INHF) ضروری است.
- جهت کمک به افتراق آنژیودام ارثی از آنژیودام اکتسابی سنجش سطح C1q می‌تواند مؤثر باشد. عمدتاً سطح C1q در بیماران با آنژیودام اکتسابی کاهش یافته و در آنژیودام ارثی نرمال می‌باشد.
- عموماً در آنژیودام ارثی نوع سوم، سطح C4 و C1-INH(F) و C1-INH(Q) طبیعی می‌باشد.
- تست ژنتیکی در تشخیص این نوع آنژیودام می‌تواند کمک کننده باشد.

۲- علائم درگیری راه تنفسی:



شامل گرفتگی صدا (hoarseness)، خِرْخِر (stridor)، تنگی نفس (dyspnea)، و احساس سنگینی در قفسه سینه (Chest tightnes)، و گرفتگی گلو و حلق (globus)، سختی در بلع (dysphagia)، تغییرات صدا (Voice change) می‌باشد که به طور میانگین طی ۸ ساعت ممکن است منجر به انسداد کامل مسیر تنفسی و حتی مرگ شود.



۳- ادم و تورم تکرار شونده در صورت، زبان، اندام‌ها، تنه، دستگاه تناسلی و...

سابقه خانوادگی:

در صورت ابتلای یکی از اعضای درجه اول خانواده به آنژیوادم ارثی و تأیید تشخیص بیماری، لازم است سایر اعضای خانواده حتی بدون وجود علائم بالینی، از نظر فاکتورهای آزمایشگاهی مربوط به این بیماری بررسی شوند.

کنترل علائم بیماران آنژیوادم ارثی از سه طریق اصلی صورت می‌گیرد:

(۱) کنترل دارویی طولانی مدت

(۲) پیشگیری دارویی کوتاه مدت

(۳) کنترل حملات بیماری

* لازم به ذکر است دوز داروها طبق صلاحدید پزشک معالج با توجه به شرایط بیماری و سن فرد مبتلا تنظیم خواهد شد.

کنترل طولانی مدت بیماری:

موارد لزوم کنترل طولانی مدت بیماری با مصرف دارو:

با توجه به اثرات علائم بالینی آنژیوادم در روند زندگی بیماران و خطرات احتمالی این علائم، پیشگیری از بروز آن‌ها می‌تواند در بهبود کیفیت زندگی و رفع خطرات احتمالی، بسیار مؤثر باشد. در صورت صلاحدید پزشک معالج به‌ویژه در موارد ذیل تجویز دارو جهت پیشگیری از بروز حملات یا کنترل شدت آن‌ها ضروری می‌باشد.



۱. حمله درد شدید شکمی بیشتر از یک بار در سال
۲. تورم سر و گردن بیشتر از ۲ بار در ماه
۳. نیاز به درمان و کنترل بیشتر از یک بار در سال
۴. سابقه انتوباسیون و بستری در بخش ICU
۵. سابقه حمله تنفسی
۶. اضطراب شدید
۷. اعتیاد به مواد مخدر
۸. اختلال در زندگی و فعالیت روزانه (کار و مدرسه)

انواع داروها در کنترل طولانی مدت بیماری:

(۱) آندروژن‌ها مثل:

- دانازول Danazol: در اطفال 50mg/day قابل افزایش تا، 200mg/day (در سه دوز منقسم)

در بزرگسال 100-200mg/day* قابل افزایش تا، 600mg/day (در سه دوز منقسم)

- استانزولول Stanazolol: 2 mg/day

* با توجه به افزایش احتمال بروز عوارض جانبی به ویژه در دوزهای بالای 200 mg، در صورت نیاز به افزایش دوز، پیگیری دقیق از نظر عوارض جانبی صورت گیرد.

۲) آنتی‌فیبرینولیتیک‌ها مانند:

Tranexamic Acid: در اطفال 10-25 mg/kg/day، دو تا سه بار در روز (TDS)
در بزرگسال 0.5-1 gr، دو تا سه بار در روز (BD یا TDS)، قابل افزایش تا 4.5 gr/day
Epsilon amino caproic acid: در اطفال 0.05 g/kg/day، منقسم در دو دوز
در بزرگسال 2 gr، سه بار در روز

۳) C1-INH پلاسمایی (با نام تجاری Cinryze) که در صورت عدم کارایی و یا عدم دسترسی به
سایر درمان‌ها استفاده می‌شود: ۲ بار در هفته، 1000 IU به صورت IV

پیشگیری کوتاه مدت بیماری:

شرایط خاص جهت کنترل دارویی بیماری در کوتاه مدت:

• در اقدامات سنگین: اقدام به جراحی، لوله‌گذاری یا انتوباسیون و زایمان:

۱) تزریق C1-INH پلاسمایی ۱ تا ۶ ساعت قبل از موارد فوق در اطفال 20 IU/kg، در بزرگسال 1000-2000 IU
۲) در صورت عدم دسترسی به C1-INH پلاسمایی:

- مصرف دانازول: 400-600 mg/day در سه دوز منقسم، ۱۰ - ۵ روز قبل و ۲ روز بعد از اقدامات سنگین
- مصرف SDP (Solvent detergent treated plasma) ۱ تا ۶ ساعت قبل
- اگر SDP در دسترس نباشد FFP (Fresh Frozen plasma) ۱ تا ۶ ساعت قبل

به میزان: در اطفال 10 ml/kg؛
در بزرگسالان 2-4 units (400-800 mL)

• در اقدامات سبک: دندانپزشکی

۱) مصرف آندروژن‌ها: ۵ روز قبل و ۲ روز بعد از آن

- دانازول (Danazol) 10 mg/kg/day - 2/5 حداکثر 600mg (روزانه)

- استانزولول (Stanozolol) 4-6 mg/day

۲) در صورت دسترسی به تزریق C1-INH پلاسمایی، پروفیلاکسی نیاز نیست.

درمان حملات حاد و ناگهانی: (جدول شماره ۲ و ۳)

جهت کنترل هرگونه حملات شدید و پرخطر، درمان های ذیل تحت نظر پزشک توصیه می شود:

- استفاده از C1-INH پلاسمایی (Berinert, Ceter, Cinryze)

- استفاده از C1-INH نو ترکیب (Ruconset)

- تجویز داروی Icatibant یا Ecallantide

- استفاده از FFP

- مایع درمانی (هیدراته کردن بیمار)

- انجام پالس اکس متری و تجویز اکسیژن در صورت لزوم

- افزایش دوز داروهای مصرفی بیمار (در صورتی که تحت کنترل طولانی مدت آنژیوادم ارثی با دارو می باشد).

سایر اقدامات ضروری پس از تشخیص ابتلا به آنژیوادم ارثی:

- بررسی اولیه بیمار از نظر HBsAg، HBV Ab، HIV Ab و سپس به‌طور سالانه (با توجه به احتمال دریافت FFP حین حملات حاد)
- انجام واکسیناسیون هپاتیت A/هپاتیت B و آنفلوانزا (با نظر فوق تخصص ایمونولوژی و آلرژی)

آنژیوادم و بارداری:

در صورت تصمیم بیمار برای بارداری از قطع ناگهانی داروها خودداری شده و احتیاطات لازم پس از مشاوره با فوق تخصص ایمونولوژی و آلرژی به عمل آید.

جدول ۲: درمان مرحله حاد آنژیوادم ارثی

اقدامات لازم جهت بیمار	تورم پوستی		درگیری شکم	درگیری حنجره
	اعضای دیگر به غیر از صورت و گردن	صورت و گردن		
تحت نظر باشد (احتمال بهبود خودبه خودی)	-/+	-	-	-
*مصرف: (Cinryze®/Berinert®) C1-INH یا Icatibant, Ecallantide یا FFP	-/+	+	+	+
بستری در ICU (لوله گذاری یا تراکئوستومی)	-	-	-	+

• راهنما:

- کنترااندیکه است.
 - + اندیکاسیون دارد
 - /+ طبق صلاحدید پزشک
- *برای اطلاع از میزان دوز مصرفی هنگام حمله، به صفحه بعد مراجعه شود.

*دوز داروهای مصرفی در حملات (جدول ۳):

C1-INH - پلاسماپی، Berinert 20Unit/kg به‌طور آهسته داخل وریدی) و Cetor/Cinryze (1000Unit به‌طور آهسته داخل وریدی)

- FFP پلاسمای تازه: 10-15 cc/kg یا ۲ واحد در ابتدای حمله تزریق شود و می‌تواند هر ۲ ساعت تا ۴ ساعت تکرار شود. توجه به حجم مایع و عملکرد قلبی - ریوی در افراد با بیماری‌های زمینه کلیوی، قلبی و ریوی ضرورت دارد.

- Icatibant (: bradykinin B2 receptor antagonist) با نام تجاری Firazyr: از سال ۲۰۰۸ در اروپا و از سال ۲۰۱۱ در آمریکا استفاده می‌گردد (جهت افراد با سن ۱۸سال به بالا). 30mg زیرپوستی تجویز می‌شود.

- Ecallantide (kallikrein inhibitor) با نام تجاری Kalbitor: از سال ۲۰۰۹ در آمریکا استفاده می‌شود (جهت افراد با سن ۱۶سال به بالا) و مانند C1-INH خط اول درمان حملات شدید تنفسی، شکمی و پوستی می‌باشد. میزان تجویز شده 30mg زیرپوستی است

- Androgens: در صورتی که بیمار تحت درمان طولانی مدت با آندروژن‌هاست، در صورت لزوم می‌توان جهت کنترل علائم در حملات آنژیوادم ارثی ۱۰-۵۰ درصد دوز دارو را افزایش داد.

- Tranexamic Acid: در موارد حملات خفیف می‌توان از Tranexamic Acid به صورت زیر استفاده کرد: در بزرگسالان: 1 gr هر ۳-۴ ساعت به صورت خوراکی، تا حداکثر 4.5 gr/day در اطفال 25 mg/kg هر ۳ ساعت به صورت خوراکی، تا حداکثر 1.5 gr/day

- Tracheostomy & Intubation: در صورت درگیری شدید راه هوایی - تنفسی تجویز شود.

* لازم به ذکر است دوز داروهای مصرفی با توجه به شرایط بیمار حین حمله، توسط پزشک معالج و به صلاحدید وی تنظیم خواهد شد.

توجه:

- جهت پیشگیری طولانی مدت بیماری در **کودکان و زنان باردار** که مصرف آندروژن‌ها در آن‌ها ممنوع است در صورت عدم دسترسی به C1-INH پلاسمایی، **آنتی فیبری نولیتیک‌ها** به عنوان خط اول درمان توصیه می‌گردد.



- به علت ترشح آندروژن‌ها در شیر مادر، مصرف این دارو در دوره شیردهی ممنوع بوده و در صورت نیاز به مصرف دارو توصیه به قطع شیردهی یا جایگزینی با آنتی فیبری نولیتیک‌ها می‌گردد.

- جهت کنترل حملات حاد بیماری در کودکان، زنان باردار و شیرده، C1-INH پلاسمایی خط اول درمان است و در صورت عدم دسترسی، مصرف SDP و یا FFP توصیه می‌شود.

چند نکته در مورد مصرف آندروژن‌ها:

• موارد منع مصرف آندروژن‌ها:

بارداری، شیردهی، نقص و اختلال کبدی/ کلیوی/ قلبی و مبتلایان به سرطان پروستات.

• عوارض مصرف آندروژن‌ها:

احتمال افزایش وزن، اسپاسم، هیرسوتیسم، اختلالات قاعدگی، امکان افزایش LDL خون و کاهش HDL خون، افزایش احتمال آترواسکروز.

● نکات مورد توجه در مصرف آندروژن‌ها و آنتی فیبرینولیتیک‌ها:



در صورت مصرف آندروژن‌ها جهت کنترل طولانی مدت بیماری، لازم است تست‌های زیر در شروع مصرف آندروژن‌ها و سپس هر ۶ ماه یک بار انجام شوند:

آزمایش ادرار، سنجش سطح چربی خون، سنجش سطح فعالیت کبدی، CBC diff، همچنین سونوگرافی از کبد در ابتدا و سپس به‌طور سالانه انجام گیرد.

اگر به‌عنوان کنترل طولانی مدت از آنتی فیبرینولیتیک‌ها استفاده می‌گردد، تست‌های زیر در ابتدای درمان و سپس هر ۶ ماه بررسی گردند:

سنجش عملکرد کلیوی، سنجش سطح فعالیت کبدی، آزمایش ادرار، CPK
همچنین معاینات سالانه‌ی چشم پزشکی (به علت احتمال خطر بروز گلوکوم) نیز صورت گیرد.

تذکر: توصیه می‌شود به عوارض کلیه داروها و تداخلات دارویی توجه فرمایید.



الگوریتم تشخیص آنژیوادم ارثی

نژوم بررسی آزمایشگاهی آنژیوادم ارثی در صورت:

- حملات تورم تکرار شونده آنژیوادم
- حملات درد شکم و تهوع تکرار شونده
- تورم حنجره
- سابقه خانوادگی آنژیوادم ارثی

اندازه گیری فاکتورهای:

(کیفی) C1-INH F, C1-INH Q (کمی)

C1INHQ کاهش یافته

C1INH F کاهش یافته

C4 کاهش یافته

C1INHQ افزایش یافته یا نرمال

C1INH F کاهش یافته

C4 کاهش یافته

C1INHQ نرمال

C1INH F نرمال

C4 نرمال

تکرار آزمایش در هنگام حملات آنژیوادم

غیر نرمال

نرمال

سابقه خانوادگی آنژیوادم دارد

سابقه خانوادگی آنژیوادم ندارد

آنژیوادم ارثی نوع اول (HAE Type1)

در صورت تأیید با تکرار آزمایشات

- در صورت عدم وجود سابقه خانوادگی HAE و

- شروع بیماری از ۳۰ سالگی

C1q سنجیده شود

آنژیوادم ارثی نوع دوم (HAE Type 2)

در صورت تأیید با تکرار آزمایشات

C1q کاهش

آنژیوادم اکتسابی (Acquired Angioedema)

آنژیوادم ارثی نوع سوم (HAE-Type3)

- در نظر گرفتن:
- آنژیوادم ناشی از مדיاتورهای ماست سل
 - آنژیوادم‌های ناشی از برادری کینین: در اثر داروهای ACE-Inhibitor
 - آنژیوادم ایدیوپاتیک

جدول ۴: معیارهای تشخیصی آنژیوادم ناشی از نقص فاکتور C1-INH

<p>* معیارهای بالینی معیارهای اصلی:</p> <p>(۱) بروز تورم‌های تکرارشونده زیرپوستی خود محدود شونده و غیرالتهابی بدون بروز کهیر، با تداوم بیشتر از ۱۲ ساعت</p> <p>(۲) بروز دردهای شکمی تکرارشونده بدون علت، با تداوم بیشتر از ۶ ساعت</p> <p>(۳) ادم حنجره و حلق تکرارشونده</p> <p>معیارهای فرعی:</p> <p>(۱) سابقه خانوادگی حملات تکرار شونده تورم‌های آنژیوادم و یا دردشکم راجعه و یا تورم حنجره</p>
<p>* معیارهای آزمایشگاهی</p> <p>(۱) کاهش میزان C1-INH (C1-INHQ) کمتر از ۵۰٪ نرمال در دو نمونه‌گیری جداگانه در بیماران با شرایط پایه و بعد از یک سالگی</p> <p>(۲) کاهش عملکرد فاکتور C1-INH (C1-INHF) کمتر از ۵۰٪ نرمال در دو نمونه‌گیری جداگانه در بیماران با شرایط پایه و بعد از یک سالگی</p> <p>(۳) یافتن موتاسیون در ژن C1-INH که باعث تغییر تولید و عملکرد این پروتئین شده است.</p>

توجه: با وجود یک معیار از معیارهای اصلی بالینی و یک معیار از معیارهای آزمایشگاهی تشخیص آنژیوادم ناشی از نقص C1-INH قطعی است. در صورتی که فرد فقط سابقه خانوادگی مثبت را از معیارهای بالینی داشته باشد یک حامل ژن آنژیوادم ارثی محسوب می‌شود. لازم به ذکر است که تشخیص آنژیوادم ارثی صرفاً براساس این معیارها ممکن است صورت نگیرد. در مواردی که تست‌های آزمایشگاهی در دسترس نمی‌باشند و به‌خصوص در موارد مشکوک به آنژیوادم نوع سوم، علایم بالینی بیماری در تشخیص حائز ارجحیت می‌باشند.

منابع:

- 1) Temino VM, Peebles RS. The spectrum and treatment of angioedema. *Am J Med.* **2008 Apr; 121(4): 282-6.**
- 2) Levy JH, Freiburger DJ, Roback J. Hereditary Angioedema: Current and Emerging Treatment Options. *Anesth Analg.* **2010; 110:1271-80.**
- 3) Parish LC. Hereditary angioedema: Diagnosis and management- a per spective for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol.* **2011;65:843-50.**
- 4) Zuraw BL. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med.* **2008;359(10):1027-1036.**
- 5) Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* **2010;6(14): 1-5.**
- 6) Bowen T, Brosz J, Brosz K, Herbert J, Bruce R. Management of heredi tary angioedema: 2010 Canadian approach. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* **2010;6(20)1-7.**
- 7) Bowen T, Cicardi M, Farkas H. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* **2010;6(24): 1-13 .**
- 8) Longhurs H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet.* **2012;379: 474–81**
- 9) Craig T, Aygören Pürsün E, Farkas H, Bork K, Grumach A, Bowen T, Boysen H and etc. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *WAO Journal.* **2012; 5:182–199.**
- 10) 2015 Up to date, Release: **23.7-C23.206**
- 11) Adkinson NF, Bochrer BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, OH'ehir RE. *Middleton's Allergy: Principles & Prachce.* **Vol1.8ed:128-9,597-8**



گردآوری و تنظیم: دکتر فاطمه کارگرشریف

دکتر مریم ایازی

نظارت علمی:

دکتر مصطفی معین

دکتر زهرا پورپاک

دکتر محمدرضا فضل‌الهی

نظارت اجرایی: زهرا آریج

مرکز تحقیقات ایمنولوژی آسم و آلرژی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

نشانی: تهران، بلوار کشاورز، خیابان دکتر محمد قریب، مرکز طبی کودکان، مرکز تحقیقات ایمنولوژی، آسم و آلرژی،

صندوق پستی: ۸۶۲-۱۴۱۸۵ تلفن: ۰۲۱-۶۶۹۳۵۸۵۵ نمایان: ۰۲۱-۶۶۴۲۸۹۹۵

Website: <http://iaari.tums.ac.ir>

Email: iaari@tums.ac.ir